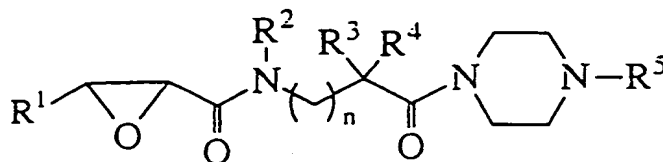
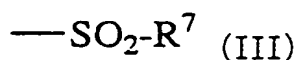


(57) 要約

本発明は、次の式



〔式中、 R^1 はカルボキシル基またはカルボキサミド、 R^2 は水素あるいは低級アルキル基、または R^3 あるいは R^4 と連結して環を形成してもよく、 R^3 および R^4 は水素、低級アルキル基またはスルフィド基、また R^3 と R^4 は連結して環を形成してもよく、 R^5 は置換フェニル基または式 (III)



で表される置換スルホニル基（式中、 R^7 はアリール基またはアミノ基）、 n は0または1〕で表される化合物またはその塩ならびにそれらの製造法に関する。

本発明の化合物は、システインプロテアーゼ阻害作用を有するため、システインプロテアーゼが関与する種々の疾患、例えば、虚血性疾患、炎症、筋ジストロフィー、免疫疾患、本態性高血圧、アルツハイマー病、クモ膜下出血および骨粗鬆症等の予防または治療薬として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AU	オーストラリア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AZ	アゼルバイジャン	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
BB	ボリビア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルkina・ファソ	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MC	モナコ	SK	スロバキア
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	TD	チャド
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トーゴ
CC	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CU	キューバ	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム

明細書

ピペラジン誘導体およびその用途

技術分野

本発明は、ピペラジン誘導体もしくはその塩を有効成分として含有してなるシステインプロテアーゼ阻害剤に関する。

背景技術

システインプロテアーゼはプロテアーゼの中で酵素の活性中心にシステイン残基を有するものをいい、代表的なものとして、リソソーム酵素であるカテプシンB、H、L、ジペプチジルペプチダーゼ、細胞質に存在するカルパイン等が挙げられる。これらの酵素の生理的な役割には不明なことも多いが、近年、その役割が徐々に解明されつつある。たとえば、カルパインは、生体内に広く存在し、カルシウムイオンによって活性化され、中性付近に至適pHを持つ蛋白分解酵素であり、その役割は、現在まで明らかにされているのは、細胞骨格蛋白質の分解、プロテインキナーゼC等の不活性細胞前駆体の活性化、レセプター蛋白質の分解等である。さらにこの酵素の活性異常が多く疾患に関与している事が明らかとなってきた。たとえば、脳卒中、クモ膜下出血、アルツハイマー病、虚血性疾患、筋ジストロフィー、白内障、血小板凝集、関節炎、骨粗鬆症等の難治性疾患への関与が示唆されている。〔Trends in Pharmacological Sciences, 15巻, 412 頁 (1994年)〕。

これまで、システインプロテアーゼ阻害剤としては、エボキシコハク酸ペプチド誘導体（特公平1-54348、特開昭55-153778等）、ペプチドアルデヒド誘導体（特公昭45-17154、特公昭46-22012等）、ペプチドハロメタン誘導体（特公平6-29229）、ペプチドハロヒドラジド誘導体〔Eur. J. Med. Chem., 28巻, 297~311 頁 (1993年)〕等のペプチド類が報告されている。システイ

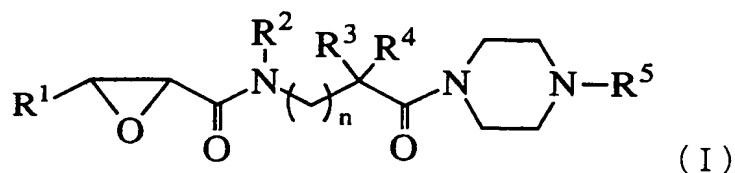
ンプロテアーゼのうち、カルパイン阻害作用を有するものとして、ペプチドアルデヒド誘導体（特開平6-287167）、ペプチドジアゾメタン誘導体〔Biochem. J., 253, 751~758（1988年）、J. Med. Chem., 35 巻, 216~220 頁（1992年）〕、ペプチドジスルフィド誘導体〔Chem. Lett., 191~194頁（1990年）〕等のペプチド類の他、イソクマリン誘導体（WO 92/11850）、KP-1241（特開平6-41067）等の非ペプチド性化合物も報告されている。また、カテプシンLおよびBの阻害作用を有するものとして、アルデヒド誘導体（特開平7-101924）、エポキシコハク酸誘導体（特開平8-104683、WO 95/32954）等が報告されている。

しかし、上記阻害剤は、細胞への移行性および生体内での安定性において問題があるものが多く、また、その効果において十分ではないものもあり、未だ実用には至っていない。

発明の開示

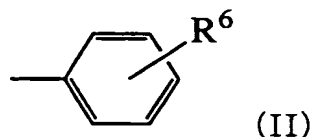
本発明者らは、強力なシステインプロテアーゼ阻害活性を有し、かつ、膜透過性に優れ、生体内で比較的安定な薬剤の開発を目的として鋭意研究を行った。その結果、下記の一般式（I）で表されるピペラジン誘導体が、強いシステインプロテアーゼ阻害活性を有することを見だし本発明を完成した。

すなわち本発明は、式（I）

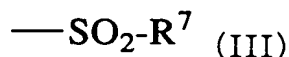


〔式中、R¹ はエステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよいカルボキサミドを示し、R² は水素または低級アルキル基を示すか、またはR³あ

るいはR⁴と連結して環を形成してもよく、R³およびR⁴は同一または異なって水素、置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいスルフィド基を示し、またR³とR⁴は連結して環を形成してもよく、R⁵は式 (II)



で表わされる置換フェニル基 (式中、R⁶はハロゲン原子またはアルコキシ基を示す)、または式 (III)



で表わされる置換スルホニル基 (式中、R⁷は低級アルキル基で置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアミノ基を示す) を示し、nは0または1を示す。) で表わされる化合物またはその塩に関する。

また、本発明は上記化合物を含有してなる医薬、さらに詳細には上記化合物を含有してなるシステインプロテアーゼ阻害剤に関する。

上記一般式 (I) 中、R¹で示されるエステル化されていてもよいカルボキシル基としては、たとえば、カルボキシル基、アルコキシカルボキシル基が挙げられる。該アルコキシカルボキシル基のアルコキシ基としては、たとえば、炭素数1～6のアルコキシ基、好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよび tert-ブトキシなどが挙げられる。このうち特にエトキシが好ましい。

R¹で示される置換されていてもよいカルボキサミドの該置換基としては、ヒドロキシ基、アルコキシ基 (メトキシ、エトキシ、プロポキシ等)、アラルキルオキシ基 (ベンジルオキシ等) が挙げられる。好ましくは、ヒドロキシ、ベンジルオキシである。

R²で示される低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、好ましくは炭素数1～4のアルキル基、具体的には、メチル、エチル、n-

プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。好ましくは、水素またはメチルである。

R^2 が R^3 あるいは R^4 と連結して形成する環としては、たとえば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン等が挙げられる。このうち特にピロリジンが好ましい。

R^3 および R^4 が置換されていてもよい低級アルキル基を示す場合としては、炭素数1~6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、*n*-ヘキシル、4-メチルペンチル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等が挙げられる。好ましくは、メチル、エチル、イソブチルおよび *sec*-ブチルである。該アルキル基が有していてもよい置換基としては、芳香環またはカルバモイル基が挙げられる。該芳香環としては、たとえば、ベンゼン環等の芳香族炭素環、インドール環などの芳香族複素環が挙げられる。このうち特にベンゼン環が好ましい。

R^3 または R^4 で示される置換されていてもよいスルフィド基の該スルフィド基としてはアルキルチオアルキル基、好ましくは、 C_1 ~ C_4 アルキルチオ C_1 ~ C_4 アルキル基、具体的には、ジメチルスルフィド、ジエチルスルフィド、ジプロピルスルフィド、ジブチルスルフィド、ジペンチルスルフィド、ジヘキシルスルフィド、メチルエチルスルフィド、メチルプロピルスルフィド、エチルブチルスルフィド等が挙げられる。好ましくは、ジメチルスルフィドおよびメチルエチルスルフィドである。該スルフィド基が有していてもよい置換基としては、アシルアミノ基が挙げられる。該アシルアミノ基としては、たとえば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、

ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、バレリルアミノ、イソバレリルアミノ、ピバロイルアミノ、n-ヘキサノイルアミノ等が挙げられる。好ましくは、アセチルアミノである。

R^3 と R^4 が連結して形成してもよい環としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等が挙げられる。このうち特にシクロペンタンが好ましい。

式(II)で示される置換フェニル基の該置換基のうち、 R^6 で示されるハロゲン原子としては、たとえば、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素等が挙げられる。好ましくは、フッ素および塩素である。それらハロゲン原子はフェニル基のメタ位、パラ位またはオルト位のいずれの位置に置換されていてもよい。

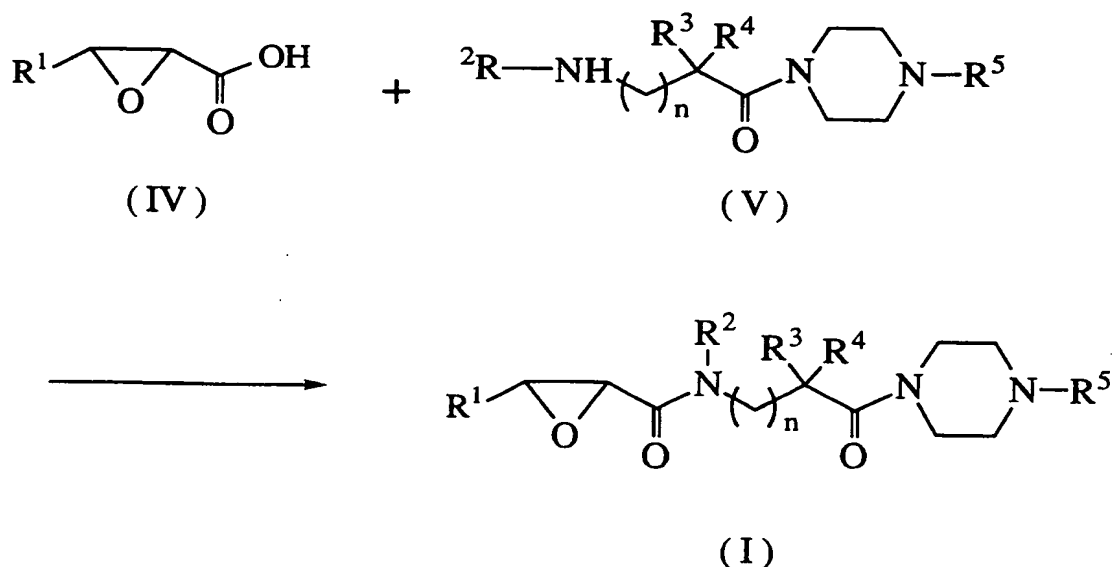
式(II)で示される置換フェニル基の該置換基のうち、 R^6 で示されるアルコキシ基としては炭素数1～6のアルコキシ基、好ましくは、炭素数1～4のアルコキシ基、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられる。このうち特にメトキシが好ましい。

式(III)で示される置換スルホニル基の該置換基のうち、 R^7 で示される低級アルキルで置換されていてもよいアリール基としては、たとえば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられ、該アリール基に置換していてもよい低級アルキル基としては、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等が挙げられ、それらはアリール基のいずれの位置に置換されていてもよい。

式(III)で示される置換スルホニル基の該置換基のうち、 R^7 で示されるアミノ基としては、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基が1または2個アミノ基に置換したもの、たとえば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジブチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等が挙げられる。このうち特にジメチルアミノが好ましい。

本発明における一般式（I）で表される化合物の塩としては生理学的に許容される塩が好ましく、たとえば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等が挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、たとえば、トリメチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、たとえば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、たとえば、アルギニン、リジン、オルニチン等との塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、たとえば、アスパラギン酸、グルタミン酸等との塩が挙げられる。

本発明の一般式（I）で表される化合物は下記反応式



(式中、各記号は前記と同意義を有する。)により製造することができる。本製造法では、一般式 (IV) で表わされる化合物〔以下、化合物(IV)と記載することもある。〕またはカルボキシル基におけるその反応性誘導体またはその塩を、一般式 (V) で表わされる化合物〔以下、化合物 (V) と記載することもある。〕またはその反応性誘導体またはその塩と反応させることにより、(I) を製造することができる。

上記製造法は、たとえば、液相合成法、固相合成法のペプチド合成の常套手段が用いられる。このようなペプチド合成の手段は、任意の公知の方法に従えばよく、たとえば、泉屋信夫他著、「ペプチド合成の基礎と実験」、丸善株式会社、1985年；矢島治明、榊原俊平著、「生化学実験講座 1」、日本生化学会編、東京化学同人、1977年；木村俊也著、「続生化学実験講座 1」、日本生化学会編、東京化学同人、1987年；鈴木信夫著、「第 4 版 実験化学講座 22 有機合成 IV」、日本化学会編、丸善株式会社、1992 年などに記載された方法またはそれに準じた方法により製造される。

化合物 (IV) のカルボキシル基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。酸ハロゲン化物としては酸塩化物等が挙げられ、酸無水物としては、たとえば、置換されたリン酸（ジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等）、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、スルホン酸（メタンスルホン酸等）、脂肪族カルボン酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、トリクロロ酢酸等）または芳香族カルボン酸（安息香酸等）のような酸との混合酸無水物または対称酸無水物等が挙げられる。活性化アミドの好適な例としては、たとえば、イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾール等が挙げられる。活性化エステルの好適な例としては、たとえば、シアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチルエステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メチルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、

p-ニトロフェニルチオエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、8-キノリルチオエステル、またはN,N-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール等のN-ヒドロキシ化合物とのエステル等が挙げられる。化合物(IV)およびその反応性誘導体の好適な塩としては、たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩、たとえば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩等のような塩基塩が挙げられる。これら反応性誘導体は、使用する化合物(IV)の種類によって任意に選択することができる。

化合物(V)のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(V)とアルデヒド、ケトン等のようなカルボニル化合物との反応によって生成するシッフ塩基型イミノまたはエナミン型互変異性体、または、化合物(V)とビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)尿素等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体、または、化合物(V)と三塩化リンまたはホスゲンとの反応によって生成する誘導体等が挙げられる。化合物(V)およびその反応性誘導体の好適な塩としては、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、たとえば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。これら反応性誘導体は、使用する化合物(V)の種類によって任意に選択することができる。

化合物(IV)と(V)の反応は通常、水、たとえば、メタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレ

ン、塩化エチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。これら常用の溶媒は水との混合物として使用してもよい。この反応において、化合物(IV)を遊離の形またはその塩の形で使用する場合にはN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N,N'-ジエチルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)、ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン、エトキシアセチレン、1-アルコキシ-1-クロロエチレン、亜リン酸トリメチル、ポリリン酸エチル、ポリリン酸イソプロピル、オキシ塩化リン、ジフェニルホスホリルアジド、塩化チオニル、塩化オキサリル、ハロギ酸低級アルキル(たとえば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル等)、トリフェニルホスフィン、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール、N,N-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン等との反応によって調製したいわゆるビルスマイヤー試薬等のような常用の縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましい。反応はまたアルカリ金属炭酸水素塩、トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)-アルキルモルホリン、N,N-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下、室温または加温下に反応が行われる。

後述の実施例によって得られた化合物の構造式を下記に示す。



表 1 - 1

実施例No.	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶
1	0	-COOEt	H	benzyl	H	4-fluoro
2	0	-COOEt	H	benzyl	H	2-fluoro
3	0	-COOEt	H	isobutyl	H	4-fluoro
4	0	-COOEt	H	isobutyl	H	H
7	0	-COOEt	H	isobutyl	H	2-chloro
8	0	-COOEt	H	isobutyl	H	3-chloro
9	0	-COOEt	H	isobutyl	H	4-chloro
10	0	-COOEt	H	isobutyl	H	4-methoxy
11	0	-COOEt	H	isopropyl	H	2-chloro
12	0	-COOEt	H	H	H	2-chloro
13	0	-COOEt	H	methyl	H	2-chloro
14	0	-COOEt	H	sec-butyl	H	2-chloro
15	1	-COOEt	H	H	H	2-chloro
16	0	-COOEt	methyl	H	H	2-chloro
17	0	-COOEt	pyrrolidinyl		H	2-chloro
18	0	-COOEt	H	-CH ₂ -S-CH ₂ NHCOCH ₃	H	2-chloro
19	0	-COOEt	H	-CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃	H	2-chloro
20	0	-COOEt	H	-CH ₂ CH ₂ CONH ₂	H	2-chloro
21	0	-COOH	H	benzyl	H	4-chloro
22	0	-COOH	H	benzyl	H	2-fluoro
23	0	-COOH	H	isobutyl	H	4-fluoro
24	0	-COOH	H	isobutyl	H	H
27	0	-COOH	H	isobutyl	H	2-chloro
28	0	-COOH	H	isobutyl	H	3-chloro
29	0	-COOH	H	isobutyl	H	4-chloro

表 1-2

実施例No.	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶
30	0	-COOH	H	isobutyl	H	4-methoxy
31	0	-COOH	H	isopropyl	H	2-chloro
32	0	-COOH	H	H	H	2-chloro
33	0	-COOH	H	methyl	H	2-chloro
34	0	-COOH	H	sec-butyl	H	2-chloro
35	1	-COOH	H	H	H	2-chloro
36	0	-COOH	methyl	H	H	2-chloro
37	0	-COOH	pyrrolidinyl		H	2-chloro
38	0	-COOH	H	-CH ₂ -S-CH ₂ NHCOCH ₃	H	2-chloro
39	0	-COOH	H	-CH ₂ CH ₂ -S-CH ₃	H	2-chloro
40	0	-COOH	H	-CH ₂ CH ₂ CONH ₂	H	2-chloro
41	0	-COOH	H	cyclopentyl		4-fluoro

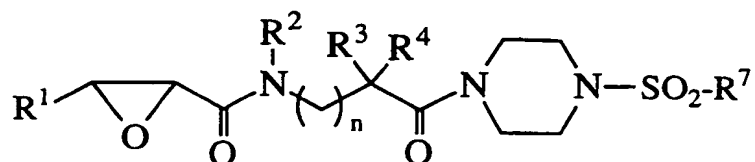
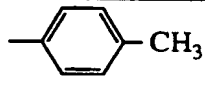
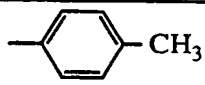

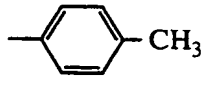
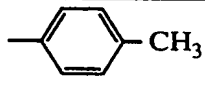


表 2

実施例No.	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁷
5	0	-COOEt	H	isobutyl	H	-N(CH ₃) ₂
6	0	-COOEt	H	isobutyl	H	
25	0	-COOH	H	isobutyl	H	-N(CH ₃) ₂
26	0	-COOH	H	isobutyl	H	
42	0	-CONHOCH ₂ - 	H	isobutyl	H	
43	0	-CONHOH	H	isobutyl	H	

次に本発明の化合物の生物活性について記載する。本発明の一般式 (I) で表わされる化合物またはそれらの塩は、チオールプロテアーゼ阻害作用を示すが、下記の方法により、カルパイン、カテプシンLおよびパパイン、およびセリンプロテアーゼのトリプシンに対する阻害活性を測定し、その結果を表3および表4に示した。

μ-カルパイン阻害活性の測定法

μ-カルパイン (ナカライテスク社製) の活性は文献 [Anal. Biochem., 208 巻, 387~392 頁 (1993年)] に記載された方法に準じて測定した。即ち、0.5 mg/ml カゼイン、50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、20 mM ジチオスレイトール、4 mM 塩化カルシウムを含む溶液に種々の濃度の被験薬を含むジメチルスルホキシド溶液 2.5 μl と 0.03 酵素単位 μ-カルパインを添加し、反応を開始した。最終液量は 250 μl とした。30℃、60 分間反応させた後、反応液 100 μl を別の容器に移し、精製水 50 μl と 50%クマシーブリリアントブルー溶液 100 μl を加えて室温で 15 分間静置した後、595 nm における吸光度を測定した。被験薬を含まないジメチルスルホキシド溶液 2.5 μl を添加し、同様に処理した後測定したものをコントロール値、4 mM 塩化カルシウム水溶液の代わりに 0.2 mM EDTA を添加したものをブランク値とし、以下の式により阻害率を計算し、阻害剤の濃度との関係を対数グラフにプロットし、50%阻害に必要な量 (IC₅₀) を求めた。対照薬物にはシステインプロテアーゼとして既知の化合物である E 6 4 を使用した。

$$\text{阻害率 (\%)} = \left(1 - \frac{\text{測定値} - \text{ブランク値}}{\text{コントロール値} - \text{ブランク値}} \right) \times 100$$

カテプシンL阻害活性の測定法

システインプロテアーゼであるカテプシンL (コスモバイオ社製) の活性は文献 [Methods in Enzymology, 80巻, 535~561 頁 (1981年)] に記載された方法に準じて測定した。即ち、85 mM 酢酸緩衝液 (pH 5.5)、2 mM ジチオスレイトール、1 mM EDTA、2 μg カテプシンL、種々の濃度の被験薬を含む溶液に 20 μM

Carbobenzoxy-L-Phenylalanyl-L-Arginine-4-Methyl-Coumaryl-7-Amide (Z-Phe-Arg-MCA) を添加し、最終液量を 200 μ l として反応を開始した。30℃、20 分間反応させた後、1M Tris-HCl (pH 8.0) を 20 μ l 加えて反応を停止させた。遊離した 4-メチルー 7-アミノクマリンの量を蛍光光度計を用いて、励起波長 360 nm、蛍光波長 450 nm で測定した。被験薬無添加で同様に処理した後測定したものをコントロール値、酵素無添加のものをブランク値とし、上記と同様に I C₅₀ を求めた。対照薬物には E 6 4 を使用した。

パパイン及びトリプシン阻害活性の測定法

システインプロテアーゼであるパパイン及びセリンプロテアーゼであるトリプシン (シグマ社製) の活性は文献 [Anal. Biochem., 208巻, 387~ 392 頁 (1993年)] に記載された方法に準じて測定した。即ち、0.5 mg/ml カゼイン、50 mM Tris-HCl (pH 8.0)、20 mM ジチオスレイトール、0.2 mM EDTA を含む溶液に種々の濃度の被験薬を含むジメチルスルホキシド溶液 2.5 μ l と 0.03 酵素単位のパパインまたはトリプシンを添加し、反応を開始した。最終液量は 250 μ l とした。30℃、60 分間反応させた後、反応液 100 μ l を別の容器に移し、精製水 50 μ l と 50% クマシーブリリアントブルー溶液 100 μ l を加えて室温で 15 分間静置した後、595 nm における吸光度を測定した。被験薬を含まないジメチルスルホキシド溶液 2.5 μ l を添加し、同様に処理した後測定したものをコントロール値、酵素無添加のものをブランク値とし、上記と同様に I C₅₀ を求めた。対照薬物として、E 6 4、ロイペプチンを使用した。

表 3

カルパイン 50% 酵素阻害濃度 (I C ₅₀)			
被験薬	(μ M)	被験薬	(μ M)
E-6 4	0.6 6	実施例 3 1	0.9 5
実施例 3	4 7.0 0	実施例 3 2	1 7.5 0
実施例 2 1	2.9 0	実施例 3 3	5.1 0
実施例 2 3	0.8 1	実施例 3 4	0.8 4
実施例 2 4	0.7 8	実施例 3 5	4 1.0 0
実施例 2 5	1.1 0	実施例 3 7	2 4 0 0
実施例 2 6	0.6 4	実施例 3 8	3.9 0
実施例 2 7	0.3 5	実施例 3 9	0.6 0
実施例 2 8	0.6 3	実施例 4 0	6.0 0
実施例 2 9	0.4 9	実施例 4 1	1 4 5
実施例 3 0	1.2 0	実施例 4 3	1.9 0

表 4

被験薬	50% 酵素阻害濃度 (I C ₅₀)		
	カテプシン L (μ M)	パパイン (μ M)	トリプシン (μ M)
E-6 4	0.0 1 5	0.0 3 2	>3 0 0
ロイペプチン			7.4
実施例 2 1	0.0 1 2	0.1 1 0	>3 0 0 0
実施例 2 3	0.0 2 9	0.0 7 9	>3 0 0 0
実施例 2 6	0.0 8 2	0.2 1 0	>3 0 0 0
実施例 2 7	0.0 2 7	0.0 6 2	>3 0 0 0
実施例 3 2	3 7.6 0	4.0 0	>3 0 0 0
実施例 3 4	0.0 0 9	0.0 4 7	>3 0 0 0

このように一般式 (I) で表わされる化合物またはその塩は、カルパイン、カテプシン L およびパパイン等のシステインプロテアーゼに対する阻害活性を有し、セリンプロテアーゼ (トリプシン) に対する阻害作用を有さなかった。このことから、本発明

の一般式 (I) で表わされる化合物またはその塩は、システインプロテアーゼが関与する種々の疾患、たとえば、哺乳類 (例、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタ、ヒト等) の虚血性疾患、炎症、筋ジストロフィー、免疫疾患、本態性高血圧、アルツハイマー病、クモ膜下出血および骨粗鬆症等の予防または治療薬として有用である。

本発明の一般式 (I) で表される化合物およびその塩は、全身的または局所的に投与され得る。全身的には経口投与の他、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射等の非経口法で投与され得る。局所的には皮膚、粘膜、鼻内、眼内等に投与され得る。

本発明の一般式 (I) で表される化合物およびその塩は、医薬組成物に使用するために処方され得る。ヒトに経口的に投与される組成物としては、たとえば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤および液剤等が挙げられる。組成物が粉末、顆粒、錠剤等として処方される場合、固形組成物を処方するのに好適な任意の製薬担体、たとえば賦形剤 (澱粉、ブドウ糖、果糖、白糖等)、滑沢剤 (ステアリン酸マグネシウム等)、崩壊剤 (澱粉、結晶セルロース等)、結合剤 (澱粉、アラビアゴム等) 等を用いることができ、コーティング剤 (ゼラチン、白糖等) でコーティングされていてもよい。また、組成物がシロップや液剤として処方される場合、たとえば安定剤 (エデト酸ナトリウム等)、懸濁化剤 (アラビアゴム、カルメロース等)、矯味剤 (単シロップ、ブドウ糖等)、芳香剤等を適宜に選択して使用することができる。非経口的に処方される組成物としては、注射剤、坐剤等が挙げられる。組成物が注射剤として処方される場合、たとえば溶剤 (注射用蒸留水等)、安定化剤 (エデト酸ナトリウム等)、等張化剤 (塩化ナトリウム、グリセリン、マンニトール等)、pH調整剤 (塩酸、クエン酸、水酸化ナトリウム等)、懸濁化剤 (メチルセルロース等) を用いることができ、坐剤として処方される場合、たとえば坐剤基剤 (カカオ脂、マクロゴール等) 等を適宜に選択して使用することができる。外用組成物としては、たとえば軟膏、クリーム剤、ローション剤、点鼻剤および点眼剤等が挙げられる。これら外用組成物には本発明の化合物 (I) に加えて、たとえば軟膏基剤 (ワセリン、ラノリン等)、溶剤

(生理食塩水、精製水等)、安定剤(エデト酸ナトリウム、クエン酸等)、湿潤剤(グリセリン等)、乳化剤(ポリビニルピロリドン等)、懸濁化剤(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等)、界面活性剤(ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等)、保存剤(塩化ベンザルコニウム、パラベン類、クロロブタノール等)、緩衝剤(ホウ酸、ホウ砂、酢酸ナトリウム、クエン酸緩衝剤、リン酸緩衝剤等)、等張化剤(塩化ナトリウム、グリセリン、マンニトール等)、pH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム等)等の公知の化合物を適宜に選択して使用することができる。

本発明の一般式(I)で表される化合物およびその塩の投与量は対象となる疾患、症状、投与対象、投与方法等により異なるが、一回あたりの投与量は、経口投与では通常1~500mg、好ましくは10~200mg、注射剤では通常0.1~100mg、好ましくは1~50mgが疾患の治療に使用される。

実施例

本発明を以下の参考例、実施例および製剤例に従いさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

参考例1

N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニン(53 g, 0.2 mol)とp-ニトロフェノール(27.8 g, 0.2 mol)の酢酸エチル(200 ml)溶液に、氷冷下、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(41.2 g, 0.2 mol)の酢酸エチル(100 ml)溶液を滴下し、そのまま、3時間攪拌し、さらに20時間室温で攪拌した。析出したN,N'-ジシクロヘキシルカルボジウレアをろ去し、ろ液を減圧下に濃縮し、残留物を酢酸エチルーヘキサンから再結晶し、N-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニン p-ニトロフェニルエステル(61.7 g, 80%)を得た。

参考例2

N-tert-ブトキシカルボニルロイシン(6.94 g, 30 mmol)とN-ヒドロキシス

クシンイミド (3.45 g, 30 mmol) のジオキサン (50 ml) 溶液に、氷冷下、N-エチル-N'- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (5.75 g, 30 mmol) のジオキサン溶液を滴下し、そのまま20分間攪拌し、さらに24時間室温で攪拌した。反応液を冷水中にそそぎ酢酸エチルで抽出し、10%クエン酸溶液、10%炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水の順に洗浄した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、残留物をイソプロピルエーテルから再結晶し、N-tert-ブトキシカルボニルロイシン N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (7.77 g, 78.9%) を得た。

参考例 3

1- (4-フルオロフェニル) ピペラジン二塩酸塩 (2.53 g, 10 mmol) のN, N'-ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に、トリエチルアミン (2.8 ml, 20 mmol) とN-tert-ブトキシカルボニルフェニルアラニン p-ニトロフェニルエステル

(2.65 g, 10 mmol) を順次加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を冷水中にそそぎ、酢酸エチルで抽出し、1%アンモニア水溶液、飽和食塩水、0.1N 塩酸、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水の順に洗浄した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。クロロホルム：メタノール (50:1) で溶出し、2- (4- (4-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル) -2-オキソ-1- (フェニルメチル) エチルカルバミド酸 1, 1-ジメチルエチルエステル (2.7 g, 92.2%) を無色油状物質として得た。

参考例 4

1- (4-フルオロフェニル) ピペラジン二塩酸塩の代わりに、1- (o-フルオロフェニル) ピペラジン一塩酸塩を用い、参考例3と同様の操作をし、2- (4- (2-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル) -2-オキソ-1- (フェニルメチル) エチルカルバミド酸 1, 1-ジメチルエチルエステル (1.89 g, 88.4%) を得た。

参考例 5

1- (4-フルオロフェニル) ピペラジン二塩酸塩 (0.91 g, 3 mmol) とN-tert

ーブトキシカルボニルロイシン N-ヒドロキシスクシンイミドエステル (0.99 g, 3 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 混液に、トリエチルアミン (1.3 ml, 9 mmol) を加え、室温にて20時間攪拌した。反応液を0.1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、水、飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル：ヘキサン(1:1)で溶出し、2-(4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-メチルプロピル)エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステル (1.05 g, 89.0%) を無色油状物質として得た。

参考例 6

1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン二塩酸塩の代わりに、4-フェニルピペラジンをを用い、参考例5と同様の操作をし、2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-メチルプロピル)エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステル (7.99 g, 99%) を得た。

参考例 7

1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン二塩酸塩の代わりに、1-ジメチルスルファモイルピペラジンをを用い、参考例5と同様の操作をし、2-(4-ジメチルスルファモイル-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-メチルプロピル)エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステル (7.19 g, 88.4%) を得た。

参考例 8

1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン二塩酸塩の代わりに、p-トルエンスルホニルピペラジンをを用い、参考例5と同様の操作をし、2-(4-(4-メチルフェニルスルホニル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-メチルプロピル)エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステル (6.95 g, 79.4%) を得た。

参考例 9

1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン二塩酸塩の代わりに、1-(2-クロロフェニル)ピペラジンをを用い、参考例5と同様の操作をし、2-(4-(2-クロロ

フェニル) - 1 - ピペラジニル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - メチルプロピル) エチルカルバミド酸 1, 1 - ジメチルエチルエステル (5.70 g, 95.5%) を得た。

参考例 10

1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン二塩酸塩の代わりに、1 - (m - クロロフェニル) ピペラジン一塩酸塩を用い、参考例 5 と同様の操作をし、2 - (4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - メチルプロピル) エチルカルバミド酸 1, 1 - ジメチルエチルエステル (2.63 g, 88.4%) を得た。

参考例 11

1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン二塩酸塩の代わりに、1 - (4 - クロロフェニル) ピペラジン一塩酸塩を用い、参考例 5 と同様の操作をし、2 - (4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - メチルプロピル) エチルカルバミド酸 1, 1 - ジメチルエチルエステル (2.83 g, 94.8%) を得た。

参考例 12

1 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン二塩酸塩の代わりに、N - (p - メトキシフェニル) ピペラジスコハク酸塩を用い、参考例 5 と同様の操作をし、2 - (4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル) - 2 - オキソ - 1 - (2 - メチルプロピル) エチルカルバミド酸 1, 1 - ジメチルエチルエステル (2.73 g, 92.3%) を得た。

参考例 13

2 - (4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル) - 2 - オキソ - 1 - (フェニルメチル) エチルカルバミド酸 1, 1 - ジメチルエチルエステル (2.7 g, 6.3 mmol) の酢酸エチル (20 mmol) 溶液に、4 N 塩化水素の酢酸エチル (20 ml) 溶液を氷冷下滴下し、室温にて一晩攪拌した。析出した結晶をろ取し、エタノール + ジエチルエーテルから再結晶し、1 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩 (2.2 g, 96.1%) を微黄色結晶として得た。

参考例 1 4

2- (4- (4-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル) -2-オキソ-1-(フェニルメチル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルの代わりに、
2- (4- (2-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル) -2-オキソ-1-(フェニルメチル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルを用い、参考例 1 3 と同様の操作をし、1- (2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル) -4- (2-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩 (1.3 g, 99.1%) を白色結晶として得た。

参考例 1 5

2- (4- (4-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル) -2-オキソ-1-(フェニルメチル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルの代わりに、
2- (4- (2-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル) -2-オキソ-1-(2-メチルプロピル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルを用い、参考例 1 3 と同様の操作をし、1- (2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル) -4- (4-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩 (0.56 g, 70.4%) を白色結晶として得た。

参考例 1 6

2- (4- (4-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル) -2-オキソ-1-(フェニルメチル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルの代わりに、
2- (4-フェニル-1-ピペラジニル) -2-オキソ-1-(2-メチルプロピル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルを用い、参考例 1 3 と同様の操作をし、1- (2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル) -4-フェニルピペラジン塩酸塩 (6.5 g, 99.2%) を白色結晶として得た。

参考例 1 7

2- (4- (4-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル) -2-オキソ-1-(フェニルメチル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルの代わりに、

2- (4-ジメチルスルファモイル-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-メチルプロピル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルを用い、参考例13と同様の操作をし、1-(2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル)-4-ジメチルスルファモイルピペラジン塩酸塩 (5.0 g, 83.3%) を白色結晶として得た。

参考例18

2- (4- (4-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(フェニルメチル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルの代わりに、2- (4- (4-メチルフェニルスルホニル) -1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-メチルプロピル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルを用い、参考例13と同様の操作をし、1-(2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル)-4- (4-メチルフェニルスルホニル) ピペラジン塩酸塩 (4.83 g, 78.4%) を白色結晶として得た。

参考例19

2- (4- (4-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(フェニルメチル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルの代わりに、2- (4- (2-クロロフェニル) -1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-メチルプロピル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルを用い、参考例13と同様の操作をし、1-(2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル)-4- (2-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩 (1.54 g, 62.6%) を白色結晶として得た。

参考例20

2- (4- (4-フルオロフェニル) -1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(フェニルメチル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルの代わりに、2- (4- (3-クロロフェニル) -1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-メチルプロピル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルを用い、参

考例 13 と同様の操作をし、1-(2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル)-4-(3-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩 (1.40 g, 65.7%) を白色結晶として得た。

参考例 2 1

2-(4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(フェニルメチル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルの代わりに、2-(4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-メチルプロピル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルを用い、参考例 13 と同様の操作をし、1-(2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル)-4-(4-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩 (1.50 g, 65.3%) を白色結晶として得た。

参考例 2 2

2-(4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(フェニルメチル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルの代わりに、2-(4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-メチルプロピル) エチルカルバミド酸 1,1-ジメチルエチルエステルを用い、参考例 13 と同様の操作をし、1-(2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル)-4-(4-メトキシフェニル) ピペラジン塩酸塩 (2.21 g, 87.4%) を白色結晶として得た。

参考例 2 3

N-tert-ブトキシカルボニル-L-バリン (2.27 g, 10 mmol) と 1-(2-クロロフェニル) ピペラジン (2.00 g, 10 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (2.2 g, 11 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.5 g, 11 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液を滴下した。反応混合物を室温で 15 時間攪拌した後、減圧下ジクロロメタンを留去し、残留物に酢酸エチル (200 ml) を加えた。

酢酸エチル層を、10%クエン酸水溶液、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付して、酢酸エチル：n-ヘキサン（1：2，v/v）で溶出し、2-（4-（2-クロロフェニル）ピペラジニル）-2-オキソ-（s）-1-（2-プロピル）エチルカルバミン酸 1,1-ジメチルエチルエステルを得た。この無色油状物質を酢酸エチル（50 ml）に溶かし、氷冷下、4N塩化水素の酢酸エチル溶液（50 ml）を滴下した後、室温で3時間攪拌した。生成物を濾過し、酢酸エチル-n-ヘキサン（1：1，v/v）で洗浄し、1-（（s）-2-アミノ-3-メチル-1-オキソブチル）-4-（2-クロロフェニル）ピペラジン塩酸塩（3.32 g, 95.8%）を無色結晶として得た。

参考例 2.4

参考例 2.3と同様の方法を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル-グリシンより、1-（2-アミノ-1-オキソエチル）-4-（2-クロロフェニル）ピペラジン塩酸塩（2.4 g, 90.4%）を無色結晶として得た。

参考例 2.5

参考例 2.3と同様の方法を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニンより、1-（（s）-2-アミノ-1-オキソプロピル）-4-（2-クロロフェニル）ピペラジン塩酸塩（1.7 g, 58.8%）を無色結晶として得た。

参考例 2.6

参考例 2.3と同様の方法を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル-L-イソロイシンより、1-（（s）-2-アミノ-3-メチル-1-オキソペンチル）-4-（2-クロロフェニル）ピペラジン塩酸塩（3.4 g, 90.2%）を無色結晶として得た。

参考例 2.7

参考例 2.3と同様の方法を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル-β-アラニンより、1-（3-アミノ-1-オキソプロピル）-4-（2-クロロフェニル）ピペラジン塩酸塩（2.9 g, 90.0%）を無色結晶として得た。

参考例 2 8

参考例 2 3 と同様の方法を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル-サルコシンより、1-(2-メチルアミノ-1-オキソエチル)-4-(2-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 (3.0 g, 93.3%) を無色結晶として得た。

参考例 2 9

参考例 2 3 と同様の方法を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリンより、1-(1-(2-ピロリジニル)-1-オキソメチル)-4-(2-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 (4.3. g, 98.0%) を無色結晶として得た。

参考例 3 0

参考例 2 3 と同様の方法を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル-(s-アセトアミドメチル)-L-システインより、1-((s) -2-アミノ-3-(アセチルアミノメチルチオ)-1-オキソプロピル)-4-(2-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 (4.0 g, 95.9%) を無色結晶として得た。

参考例 3 1

参考例 2 3 と同様の方法を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル-L-メチオニンより、1-((s) -2-アミノ-4-メチルチオ-1-オキソブチル)-4-(2-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 (3.7 g, 97.1%) を無色結晶として得た。

参考例 3 2

参考例 2 3 と同様の方法を用いて、N-tert-ブトキシカルボニル-L-グルタミンより、1-((s) -2-アミノ-4-カルバモイル-1-オキソブチル)-4-(2-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 (2.7 g, 60.7%) を無色結晶として得た。

実施例 1

1-(2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル)-4-(4-フルオロフェニル)ピペラジン塩酸塩 (1.82 g, 5 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.697 ml, 5 mmol) を加え室温で10分間攪拌した後、

TAMAI 等の方法 [Chem. Pharm. Bull., 35巻, 1098頁 (1987年)] に準じて合成した、
p-ニトロフェニル L-trans-エポキシコハク酸エチルエステル (1.41 g, 5 mmol)
を加え室温で20時間攪拌した。反応液を冷水中にそそぎ、酢酸エチルで抽出し、1
%アンモニア水溶液、飽和食塩水、0.1N塩酸、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウ
ム、飽和食塩水の順に洗浄した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃
縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル：ヘキサン(1:
1) で溶出し、(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (4-フルオロフ
ェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カル
ボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (1.2 g, 51.1%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.31 (t, 3H, $J=7.0$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 2.42~2.50 (m, 1H,
piperazine ring), 2.83~2.94 (m, 2H, piperazine ring), 3.00 (d, 2H, $J=7.6$
Hz, $\text{ph}-\text{CH}_2-\text{C}-$), 2.97~3.07 (m, 1H, piperazine ring), 3.14~3.22 (m, 1H,
piperazine ring), 3.35 (d, 1H, $J=1.9$ Hz, epoxy ring), 3.43~3.52 (m, 1H,
piperazine ring), 3.64 (d, 1H, $J=1.9$ Hz, epoxy ring), 3.71 (t, 2H, $J=5.4$ Hz,
piperazine ring), 4.25 (dq, 2H, $J=7.3, 2.6$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$), 5.18 (q, 1H, $J=5.3$
Hz, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$), 6.75~6.83 (m, 2H, aromatic), 6.91~7.04 (m, 2H, aromatic,
1H, NH), 7.17~7.34 (m, 5H, aromatic) .

実施例 2

1 - (2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル) - 4 - (4-フルオロフ
ェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (2-アミノ-1-オキソ-3-フェニ
ルプロピル) - 4 - (2-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と
同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (2-フルオ
ロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ]
カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (0.83 g, 58.6%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.31 (t, 3H, $J=7.1$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 2.42~2.49 (m, 1H,
piperazine ring), 2.72~2.90 (m, 2H, piperazine ring), 3.02 (d, 2H, $J=8.3$

Hz, ph-CH₂-C-), 2.94~3.10 (m, 1H, piperazine ring), 3.17~3.29 (m, 1H, piperazine ring), 3.36 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.44~3.57 (m, 1H, piperazine ring), 3.65 (d, 1H, J=1.3 Hz, epoxy ring), 3.66~3.80 (m, 2H, piperazine ring), 4.25 (dq, 2H, J=7.1, 2.3 Hz, -O-CH₂-C), 5.19 (q, 1H, J=7.6 Hz, -N-CH-CO), 6.8 (t, 1H, J=8.3 Hz, -NH-), 6.93~7.11 (m, 4H, aromatic), 7.18~7.34 (m, 5H, aromatic).

実施例 3

1 - (2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル) - 4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル) - 4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (0.30 g, 45.6%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.93 (d, 3H, J=6.3 Hz, -C-CH₃), 1.00 (d, 3H, J=6.3 Hz, -C-CH₃), 1.32 (t, 3H, J=7.3 Hz, -C-CH₃), 1.40~1.63 (m, 3H, -C-CH₂-CH-C₂), 3.06~3.15 (m, 4H, piperazine ring), 3.49 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.60~3.89 (m, 4H, piperazine ring), 3.68 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 4.26 (dq, 2H, J=7.3, 3.3 Hz, -O-CH₂-C), 5.03 (dt, 1H, J=8.91, 4.3 Hz, -N-CH-CO), 6.85~7.03 (m, 5H, aromatic and -NH).

実施例 4

1 - (2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル) - 4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル) - 4 - フェニルピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [(4-フェニル-1-ピペラジニル) カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (3.96 g, 63.3%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.93 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.00 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.32 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.40~1.63 (m, 3H, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_2$), 3.16~3.24 (m, 4H, piperazine ring), 3.49 (d, 1H, $J=1.7$ Hz, epoxy ring), 3.60~3.89 (m, 4H, piperazine ring), 3.68 (d, 1H, $J=1.7$ Hz, epoxy ring), 4.26 (dq, 2H, $J=7.3, 3.3$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$), 5.03 (dt, 1H, $J=8.9, 4.3$ Hz, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$), 6.90~6.95 (m, 4H, aromatic and $-\text{NH}$), 7.25~7.33 (m, 2H, aromatic).

実施例 5

1 - (2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル) - 4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル) - 4 - ジメチルスルファモイルピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [(4-ジメチルスルファモイル-1-ピペラジニル) カルボニル] - 3-メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (3.7 g, 82.6%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.92 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 0.89 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.32 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.38~1.60 (m, 3H, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_2$), 2.85 (s, 6H, $-\text{N}-\text{CH}_3$), 3.15~3.38 (m, 4H, piperazine ring), 3.48 (d, 1H, $J=1.7$ Hz, epoxy ring), 3.52~3.68 (m, 3H, piperazine ring), 3.67 (d, 1H, $J=1.7$ Hz, epoxy ring), 3.79~3.87 (m, 1H, piperazine ring), 4.27 (dq, 2H, $J=7.3, 4.0$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$), 4.96 (dt, 1H, $J=8.9, 4.3$ Hz, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$), 6.90 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, $-\text{NH}-$).

実施例 6

1 - (2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル) - 4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル) - 4 - (4-メチルフェニルスルホニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(2s) - 1 - [[4 - (4-メチルフェニルスルホニル) - 1-ピペラジニル] カルボニル] - 3-メチル] ブチル]

アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (4.31 g, 95.1%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.87 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 0.94 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.30 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.31~1.55 (m, 3H, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_2$), 2.45 (s, 6H, $-\text{ph}-\text{CH}_3$), 2.70~2.84 (m, 2H, piperazine ring), 3.22~3.54 (m, 4H, piperazine ring), 3.43 (d, 1H, $J=1.7$ Hz, epoxy ring), 3.61 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, epoxy ring), 3.68~3.78 (m, 1H, piperazine ring), 3.96~4.06 (m, 1H, piperazine ring), 4.25 (dq, 2H, $J=7.3, 4.0$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$), 4.87 (dt, 1H, $J=9.2, 4.0$ Hz, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$), 6.81 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, $-\text{NH}-$), 7.35 (d, 2H, $J=7.9$ Hz, aromatic), 7.63 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, aromatic).

実施例 7

1 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 1 - オキソペンチル) - 4 - (2 - クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2 s, 3 s) - 3 - [[[(1 s) - 1 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (0.65 g, 35.9%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.93 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.01 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.32 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.41~1.61 (m, 3H, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_2$), 2.96~3.10 (m, 4H, piperazine ring), 3.49 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, epoxy ring), 3.61~3.81 (m, 3H, piperazine ring), 3.68 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, epoxy ring), 3.90~3.98 (m, 1H, piperazine ring), 4.27 (dq, 2H, $J=7.3, 4.0$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$), 5.03 (dt, 1H, $J=8.9, 4.3$ Hz, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$), 6.91 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, $-\text{NH}-$), 7.00~7.06 (m, 2H, aromatic), 7.21~7.27 (m, 1H, aromatic), 7.37~7.41 (m, 1H, aromatic).

実施例 8

1 - (2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル) - 4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル) - 4 - (3-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例1と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (3-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3-メチル] プチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (1.24 g, 68.4%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.93 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.00 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.32 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.42~1.63 (m, 3H, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_2$), 3.17~3.25 (m, 4H, piperazine ring), 3.48 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, epoxy ring), 3.60~3.90 (m, 4H, piperazine ring), 3.67 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, epoxy ring), 4.27 (dq, 2H, $J=7.3, 4.0$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$), 5.02 (dt, 1H, $J=8.9, 4.3$ Hz, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$), 6.77~6.81 (m, 1H, aromatic), 6.86~6.89 (m, 3H, aromatic and $-\text{NH}$), 7.16~7.22 (m, 1H, aromatic).

実施例 9

1 - (2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル) - 4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (2-アミノ-4-メチル-1-オキソペンチル) - 4 - (4-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例1と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3-メチル] プチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (0.55 g, 27.1%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.93 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.0 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.32 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.42~1.63 (m, 3H, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_2$), 3.12~3.20 (m, 4H, piperazine ring), 3.48 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, epoxy ring), 3.60~3.90 (m, 4H, piperazine ring), 3.67 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, epoxy ring), 4.27 (dq, 2H, $J=7.3, 4.0$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$), 5.02 (dt, 1H, $J=8.9, 4.3$ Hz, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$), 6.83~6.87 (m, 2H, aromatic), 6.90 (d, 1H, $J=9.9$ Hz, $-\text{NH}$), 7.21~7.3 (m, 2H,

aromatic).

実施例 10

1 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (2 - アミノ - 4 - メチル - 1 - オキソペンチル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [[4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] プロチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (0.94 g, 65.2%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.92 (d, 3H, $J=6.6$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.00 (d, 3H, $J=6.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.32 (t, 3H, $J=7.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.40~1.60 (m, 3H, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{C}_2$), 3.03~3.11 (m, 4H, piperazine ring), 3.49 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, epoxy ring), 3.60~3.88 (m, 4H, piperazine ring), 3.67 (d, 1H, $J=2.0$ Hz, epoxy ring), 3.78 (s, 3H, $-\text{O}-\text{CH}_3$), 4.27 (dq, 2H, $J=7.3, 4.0$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}$), 5.03 (dt, 1H, $J=8.9, 4.3$ Hz, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$), 6.83~6.96 (m, 5H, aromatic and $-\text{NH}$).

実施例 11

1 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - ((s) - 2 - アミノ - 3 - メチル - 1 - オキソプロチル) - 4 - (2 - クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - メチル] プロピル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (1.3 g, 57.4%) を無色油状物質として得た。

実施例 12

1 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (2 - アミノ - 1 - オキソエチル) - 4 - (2 - クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2

s, 3s) - 3 - [[[[4 - (2-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] メチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (1.75 g, 53.5%) を無色油状物質として得た。

実施例 1 3

1 - (2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル) - 4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (s) - 2-アミノ-1-オキソプロピル) - 4 - (2-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (2-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (1.23 g, 55.0%) を無色油状物質として得た。

実施例 1 4

1 - (2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル) - 4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (s) - 2-アミノ-3-メチル-1-オキソペンチル) - 4 - (2-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (2-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2-メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (1.48 g, 56.6%) を無色油状物質として得た。

実施例 1 5

1 - (2-アミノ-1-オキソ-3-フェニルプロピル) - 4 - (4-フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (3-アミノ-1-オキソプロピル) - 4 - (2-クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[2 - [[4 - (2-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (1.16, 52.9%) を無色油状物質として得た。

実施例 1 6

1 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (2 - メチルアミノ - 1 - オキソエチル) - 4 - (2 - クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[N - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] メチル] - N - メチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (1.55 g, 76.7%) を無色油状物質として得た。

実施例 17

1 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - (1 - (2 - ピロリジニル) - 1 - オキソメチル) - 4 - (2 - クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[(2s) - 2 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 1 - ピロリジニル] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (1.42 g, 49.9%) を無色油状物質として得た。

実施例 18

1 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - ((s) - 2 - アミノ - 3 - (アセチルアミノメチルチオ) - 1 - オキソプロピル) - 4 - (2 - クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - アセチルアミノメチルチオ] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (1.19 g, 43.7%) を無色油状物質として得た。

実施例 19

1 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - ((s) - 2 - アミノ - 4 - メチルチオ - 1 - オキソブチル) - 4 - (2 - クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (2 -

クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 4 - メチルチオ] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (1.54 g, 61.5%) を無色油状物質として得た。

実施例 20

1 - (2 - アミノ - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル) - 4 - (4 - フルオロフェニル) ピペラジン塩酸塩の代わりに、1 - ((s) - 2 - アミノ - 4 - カルバモイル - 1 - オキソブチル) - 4 - (2 - クロロフェニル) ピペラジン塩酸塩を用い、実施例 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - カルバモイル] プロピル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (0.2 g, 5.8%) を無色油状物質として得た。

実施例 21

(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステル (0.5 g, 1.06 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液に、氷冷下、0.1N 水酸化ナトリウムのエタノール溶液 (16 ml) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応液を冷水中にそそぎ、1 N 塩酸で酸性にし、析出した白色物をろ取し、乾燥した後、酢酸エチル + ヘキサンから再結晶し、(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (0.36 g, 77.8%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.34~2.41 (m, 1H, piperazine ring), 2.82~2.96 (m, 2H, piperazine ring), 2.99~3.08 (m, 1H, piperazine ring), 3.06 (d, 2H, J=7.3 Hz, ph-CH₂-C-), 3.16~3.24 (m, 1H, piperazine ring), 3.49~3.58 (m, 1H, piperazine ring), 3.55 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.57 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.71 (t, 2H, J=5.1 Hz, piperazine ring), 4.5~6.0 (brd, 1H, -

COOH), 5.23 (q, 1H, J=7.9 Hz, -N-CH-CO), 6.74~6.82 (m, 2H, aromatic), 6.91~7.00 (m, 2H, aromatic), 7.20~7.35 (m, 5H, aromatic), 8.23 (d, 1H, J=8.6 Hz, -NH-).

実施例 2 2

(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2 1 と同様の操作をし、((2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (0.1 g, 29.6%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.38~2.43 (m, 1H, piperazine ring), 2.83~2.93 (m, 2H, piperazine ring), 2.95~3.08 (m, 1H, piperazine ring), 3.06 (d, 2H, J=7.6 Hz, ph-CH₂-C-), 3.20~3.28 (m, 1H, piperazine ring), 3.49~3.66 (m, 1H, piperazine ring), 3.55 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.58 (d, 1H, J=1.3 Hz, epoxy ring), 3.67~3.80 (m, 2H, piperazine ring), 4.0~6.0 (brd, 1H, -COOH), 5.23 (q, 1H, J=7.9 Hz, -N-CH-CO), 6.77~6.87 (m, 1H, aromatic), 6.93~7.09 (m, 3H, aromatic), 7.20~7.36 (m, 5H, aromatic), 8.23 (d, 1H, J=8.6 Hz, -NH-).

実施例 2 3

(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、

実施例 2 1 と同様の操作をし、(2 s, 3 s) - 3 - [[[(1 s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (0.13 g, 69.5%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.96 (d, 3H, $J=6.6$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 0.99 (d, 3H, $J=6.59$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.42 (ddd, 1H, $J=14.1, 10.5, 3.6$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$), 1.6~1.82 (m, 1H, $-\text{C}-\text{CH}-\text{C}_2$), 1.69 (ddd, 1H, $J=14.5, 10.7, 4.23$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}$), 3.08~3.26 (m, 4H, piperazine ring), 3.55 (d, 1H, $J=1.7$ Hz, epoxy ring), 3.60~3.92 (m, 4H, piperazine ring), 3.62 (d, 1H, $J=1.8$ Hz, epoxy ring), 5.08 (ddd, 1H, $J=10.6, 8.6, 3.6$ Hz, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$), 5.2~6.4 (brd, 1H, $-\text{COOH}$), 6.84~7.03 (m, 4H, aromatic), 8.18 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, $-\text{NH}-$).

実施例 2 4

(2 s, 3 s) - 3 - [[[(1 s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2 s, 3 s) - 3 - [[[(1 s) - 1 - [(4 - フェニル - 1 - ピペラジニル) カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2 1 と同様の操作をし、(2 s, 3 s) - 3 - [[[(1 s) - 1 - [(4 - フェニル - 1 - ピペラジニル) カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (1.06 g, 29.1%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 0.96 (d, 3H, $J=6.6$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 0.99 (d, 3H, $J=6.26$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_3$), 1.37~1.47 (m, 1H, $-\text{C}-\text{CH}-\text{C}_2$), 1.64~1.80 (m, 2H, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-$), 3.17~3.36 (m, 4H, piperazine ring), 3.55 (d, 1H, $J=1.7$ Hz, epoxy ring), 3.62 (d, 1H, $J=1.3$ Hz, epoxy ring), 3.70~3.90 (m, 4H, piperazine ring), 5.10 (m, 1H, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$), 6.5~7.5 (brd, 1H, $-\text{COOH}$), 6.87~6.96 (m, 3H, aromatic), 7.27~7.33 (m, 2H, aromatic), 8.20 (d, 1H, $J=8.6$ Hz, $-\text{NH}-$).

実施例 2 5

(2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [(4 - ジメチルスルファモイル - 1 - ピペラジニル) カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2 1 と同様の操作をし、(2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [(4 - ジメチルスルファモイル - 1 - ピペラジニル) カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (1.28 g, 39.0%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.94 (d, 3H, J=6.3 Hz, -C-CH₃), 0.96 (d, 3H, J=5.6 Hz, -C-CH₃), 1.36~1.44 (m, 1H, -C-CH-C₂), 1.61~1.68 (m, 2H, -C-CH₂-C-), 2.85 (s, 6H, -N-CH₃), 3.17~3.35 (m, 4H, piperazine ring), 3.48~3.60 (m, 2H, piperazine ring), 3.58 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.62 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.70~3.80 (m, 1H, piperazine ring), 3.83~3.95 (m, 1H, piperazine ring), 4.95~5.05 (m, 1H, -N-CH-CO), 7.7~8.1 (brd, 1H, -COOH), 7.94 (d, 1H, J=8.6 Hz, -NH-).

実施例 2 6

(2 s, 3 s) - 1 - [[[[(1 s) [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [[4 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2 1 と同様の操作をし、(2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [[4 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (2.8 g, 70.0%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.90 (d, 3H, J=6.6 Hz, -C-CH₃), 0.93 (d, 3H, J=6.6 Hz, -C-CH₃), 1.23~1.33 (m, 1H, -C-CH-C₂), 1.53~1.67 (m, 2H, -C-CH₂-C-), 2.45 (s,

3H, -ph-CH₃), 2.73~2.91 (m, 2H, piperazine ring), 3.28~3.59 (m, 4H, piperazine ring), 3.45 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.48 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.70~3.83 (m, 1H, piperazine ring), 3.98~4.08 (m, 1H, piperazine ring), 4.85~4.97 (m, 1H, -N-CH-CO), 7.35 (d, 2H, J=7.9 Hz, aromatic), 7.63 (d, 2H, J=8.3 Hz, aromatic), 7.97 (d, 1H, J=8.6 Hz, -NH-).

実施例 2 7

(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (0.41 g, 67.2%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.97 (d, 3H, J=6.9 Hz, -C-CH₃), 0.98 (d, 3H, J=7.3 Hz, -C-CH₃), 1.38~1.47 (m, 1H, -C-CH-C₂), 1.65~1.77 (m, 2H, -C-CH₂-C-), 2.98~3.19 (m, 4H, piperazine ring), 3.55 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.61~3.77 (m, 2H, piperazine ring), 3.64 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.77~3.89 (m, 1H, piperazine ring), 3.89~4.15 (m, 1H, piperazine ring), 5.04~5.18 (m, 1H, -N-CH-CO), 7.00~7.06 (m, 2H, aromatic), 7.21~7.28 (m, 1H, aromatic), 7.37~7.41 (m, 1H, aromatic), 8.25 (d, 1H, J=8.9 Hz, -NH-).

実施例 2 8

(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メ

チル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (3-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (0.39 g, 67.2%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (d, 3H, J=6.6 Hz, -C-CH₃), 0.99 (d, 3H, J=6.6 Hz, -C-CH₃), 1.36~1.47 (m, 1H, -C-CH-C₂), 1.64~1.80 (m, 2H, -C-CH₂-C-), 3.18~3.36 (m, 4H, piperazine ring), 3.53 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.60~3.92 (m, 4H, piperazine ring), 3.62 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 5.04~5.12 (m, 1H, -N-CH-CO), 5.5~6.5 (brd, 1H, -COOH), 6.77~6.82 (m, 1H, aromatic), 6.88~6.90 (m, 2H, aromatic), 7.17~7.23 (m, 1H, aromatic), 8.21 (d, 1H, J=8.6 Hz, -NH-).

実施例 2 9

(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (0.33 g, 63.4%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.96 (d, 3H, J=6.6 Hz, -C-CH₃), 0.99 (d, 3H, J=6.59 Hz, -C-CH₃), 1.36~1.47 (m, 1H, -C-CH-C₂), 1.64~1.80 (m, 2H, -C-CH₂-C-), 3.10~3.31 (m, 4H, piperazine ring), 3.54 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.58~3.93 (m, 4H, piperazine ring), 3.62 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 5.04~5.12 (m, 1H, -N-CH-CO), 4.8~6.5 (brd, 1H, -COOH), 6.82~6.88 (m, 2H, aromatic), 7.21~7.26 (m, 1H, aromatic), 8.18 (d, 1H, J=8.9 Hz, -NH-).

实施例 30

(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 21 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (0.49 g, 56.7%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.95 (d, 3H, J=6.3 Hz, -C-CH₃), 0.99 (d, 3H, J=6.6 Hz, -C-CH₃), 1.38~1.46 (m, 1H, -C-CH-C₂), 1.63~1.80 (m, 2H, -C-CH₂-C-), 3.05~3.19 (m, 4H, piperazine ring), 3.55 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.60~3.90 (m, 4H, piperazine ring), 3.62 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 5.06~5.13 (m, 1H, -N-CH-CO), 4.8~5.8 (brd, 1H, -COOH), 6.84~7.00, (m, 4H, aromatic), 8.14 (d, 1H, J=8.6 Hz, -NH-).

实施例 3 1

(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - メチル] プロピル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 21 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - メチル] プロピル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (1.09 g, 89.5%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (d, 3H, J=6.6 Hz, -C-CH₃), 1.01 (d, 3H, J=6.6 Hz, -

C-CH₃, 2.10 (m, 1H, -CH-C₂), 2.98~3.14 (m, 4H, piperazine ring), 3.64 (d, J=1.6 Hz, 1H, epoxy ring), 3.66 (d, 1H, J=1.6 Hz, epoxy ring), 3.68~4.01 (m, 4H, piperazine ring), 4.98 (dd, 1H, J=8.9, 5.9 Hz, -N-CH-CO), 7.00~7.06 (m, 2H, aromatic), 7.24 (m, 1H, aromatic), 7.39 (m, 1H, aromatic), and 8.29 (d, 1H, J=8.9, -NH).

実施例 3 2

(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[[[[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] メチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2 1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] メチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (1.08 g, 66.5%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.02~3.09 (m, 4H, piperazine ring), 3.63 (m, 2H, piperazine ring), 3.66 (d, 1H, J=1.6 Hz, epoxy ring), 3.78 (d, 1H, J=1.6 Hz, epoxy ring), 3.80 (m, 2H, piperazine ring), 4.11 (dd, 1H, J=17.0, 5.4 Hz, -N-CH-CO), 4.33 (dd, 1H, J=17.0, 5.4 Hz, -N-CH-CO), 6.99~7.05 (m, 2H, aromatic), 7.23 (m, 1H, aromatic), 7.38 (m, 1H, aromatic), and 8.67 (brd, 1H, -NH).

実施例 3 3

(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[[(1s - 1 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2 1 と同様の操作

をし、(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (2-クロロフェニル) - 1 -
 ピペラジニル] カルボニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸
 (0.87 g, 77.5%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (d, 3H, J=6.8 Hz, -C-CH₃), 2.98~3.13 (m, 4H,
 piperazine ring), 3.61 (d, 1H, J=1.6 Hz, epoxy ring), 3.63 (d, 1H, J=1.6 Hz,
 epoxy ring), 3.67~3.84 (m, 3H, piperazine ring), 3.95 (m, 1H, piperazine
 ring), 5.06 (dq, 1H, J=8.4, 6.8 Hz, -N-CH-CO), 7.00~7.06 (m, 2H, aromatic),
 7.24 (m, 1H, aromatic), 7.39 (m, 1H, aromatic), and 8.13 (d, 1H, J=8.4, -
 NH).

実施例 3.4

(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4-フルオロフェニル) - 1 -
 -ピペラジニル] カルボニル] - 2-フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキ
 シランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s)
 - 1 - [[4 - (2-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2-メ
 チル] プチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、
 実施例 2.1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 -
 (2-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2-メチル] プチル]
 アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (1.07 g, 77.4%) を無色結晶として得
 た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz, -C-CH₃), 1.00 (d, 3H, J=6.8 Hz, -
 C-CH₃), 1.22 (m, 1H, -CH-C₂-), 1.54 (m, 1H, -CH-C), 1.84 (m, 1H, -CH-C), 2.97
 ~3.17 (m, 4H, piperazine ring), 3.60 (d, 1H, J=1.6 Hz, epoxy ring), 3.64
 (d, 1H, J=1.6 Hz, epoxy ring), 3.65~3.79 (m, 2H, piperazine ring), 3.85~
 4.05 (m, 2H, piperazine ring), 4.98 (dd, 1H, J=9.2, 6.3 Hz, -N-CH-CO), 7.00
 ~7.06 (m, 2H, aromatic), 7.24 (m, 1H, aromatic), 7.39 (m, 1H, aromatic),
 and 8.29 (d, 1H, J=9.2, -NH).

実施例 3 5

(2 s, 3 s) - 3 - [[[(1 s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2 s, 3 s) - 3 - [[[2 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2 1 と同様の操作をし、(2 s, 3 s) - 3 - [[[2 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸(0.85 g, 78.9%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 2.56 (t, 2H, J=6.9 Hz, -C-CH₂-CO), 2.91~2.98 (m, 4H, piperazine ring), 3.35 (td, 2H, J=6.9, 5.6 Hz, N-CH₂-C), 3.49 (d, 1H, J=2.0 Hz, epoxy ring), 3.59 (d, 1H, J=1.6 Hz, epoxy ring), 3.56~3.64 (m, 2H, piperazine ring), 3.80 (m, 2H, piperazine ring), 7.07 (td, 1H, J=7.9, 1.7 Hz, aromatic), 7.15 (dd, 1H, J=7.9, 1.7 Hz, aromatic), 7.43 (dd, 1H, J=7.9, 1.7 Hz, aromatic), 7.31 (m, 1H, aromatic), 8.40 (t, 1H, J=5.6 Hz, -NH), and 13.50 (brd, 1H, -COOH).

実施例 3 6

(2 s, 3 s) - 3 - [[[(1 s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2 s, 3 s) - 3 - [[[[N - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] メチル] - N - メチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2 1 と同様の操作をし、(2 s, 3 s) - 3 - [[[[N - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] メチル] - N - メチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (1.08 g, 74.8%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.01~3.10 (m, 6H, piperazine ring), 3.27 (s, 3H, -

NCH₃), 3.63~3.71 (m, 2H, -N-CH₂-CO), 3.75 (d, 1H, J=1.9 Hz, epoxy ring), 3.78~3.90 (m, 2H, piperazine ring), 4.02 (d, 1H, J=1.9 Hz, epoxy ring), 6.98~7.05 (m, 2H, aromatic), 7.24 (m, 1H, aromatic), and 7.36 (m, 1H, aromatic).

実施例 3.7

(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[(2s) - 2 - [[4 - (2-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 1 - ピロリジニル] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2.1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[(2s) - 2 - [[4 - (2-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 1 - ピロリジニル] カルボニル] オキシランカルボン酸 (0.94 g, 7.07%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.94-2.11 (m, 2H, pyrrolidine ring), 2.17~2.30 (m, 2H, pyrrolidine ring), 3.06~3.20 (m, 4H, piperazine ring), 3.63~3.76 (m, 2H, piperazine ring), 3.81~3.85 (m, 5H), 4.00 (dt, 1H, J=13.7, 4.4 Hz, pyrrolidine ring), 4.96 (dd, 1H, J=7.8, 4.3 Hz, pyrrolidine ring), 6.97~7.04 (m, 2H, aromatic), 7.24 (m, 1H, aromatic), and 7.37 (m, 1H, aromatic).

実施例 3.8

(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (4-フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (2-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - アセチルアミノメチルチオ] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2.1 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (2-クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2

ーアセチルアミノメチルチオ] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸
(0.88 g, 77.9%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.05 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 2.85 (dd, 1H, $J=13.9, 8.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}-\text{S}$), 2.96~3.16 (m, 5H), 3.69 (d, 1H, $J=1.6$ Hz, epoxy ring), 3.78 (d, 1H, $J=1.6$ Hz, epoxy ring), 3.71~3.89 (m, 4H, piperazine ring), 4.39 (d, 2H, $J=8.3$ Hz, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{N}$), 5.21 (m, 1H, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$), 6.97~7.02 (m, 2H, aromatic), 7.22 (m, 1H, aromatic), 7.36 (m, 1H, aromatic), 7.80 (d, 1H, $J=8.3$, $-\text{NH}$), and 9.00 (brd, 1H, $-\text{NH}$).

実施例 3 9

(2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチルチオ] プロピル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 2 1 と同様の操作をし、(2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチルチオ] プロピル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (1.17 g, 80.7%) を無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.98 (dd, 2H, $J=6.9, 6.6$ Hz, $-\text{CH}-\text{C}-\text{C}$), 2.12 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$), 2.57 (dt, 2H, $J=6.9, 2.3$ Hz, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{S}$), 3.05~3.19 (m, 4H, piperazine ring), 3.63 (d, 1H, $J=1.9$ Hz, epoxy ring), 3.65 (d, 1H, $J=1.9$ Hz, epoxy ring), 3.71~3.94 (m, 4H, piperazine ring), 5.26 (m, 1H, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CO}$), 7.00~7.06 (m, 2H, aromatic), 7.24 (m, 1H, aromatic), 7.38 (m, 1H, aromatic), and 8.18 (d, 1H, $J=8.6$, $-\text{NH}$).

実施例 4 0

(2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1

ーピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - カルバモイル] プロピル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 21 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (2 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - カルバモイル] プロピル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸(0.14 g, 74.5%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.85 (brd, 2H, -NH₂), 2.14 (m, 1H, -C -CH-C-CO-), 2.36 ~ 2.53 (m, 3H, -CH-CH₂-C-CO-), 2.89 ~ 3.06 (m, 4H, piperazine ring), 3.57 ~ 3.79 (m, 6H, piperazine and epoxy ring), 5.02 (m, 1H, -N-CH-CO), 6.96 ~ 7.02 (m, 2H, aromatic), 7.21 (m, 1H, aromatic), 7.37 (m, 1H, aromatic), and 7.88 (brd, 1H, -NH).

実施例 41

(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 2 - フェニル] エチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルの代わりに、(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 1 - シクロペンチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸エチルエステルを用い、実施例 21 と同様の操作をし、(2s, 3s) - 3 - [[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 1 - シクロペンチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (0.52 g, 55.6%) を無色結晶として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.61 (m, 4H, cyclopentyl), 1.87 (m, 2H, cyclopentyl), 2.22 (m, 2H, cyclopentyl), 2.97 (m, 4H, piperazine), 3.45 (d, 1H, J=1.6 Hz, epoxy ring), 3.58 (d, 1H, J=2.1 Hz, epoxy ring), 3.60 (m, 4H, piperazine ring), 6.95 ~ 7.20 (m, 4H, aromatic), 8.89 (s, 1H, -NH) and 13.4 (brd, 1H, -

COOH).

実施例 4 2

実施例 2 6 で得られた (2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [[4 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸 (0.935 g, 2 mmol) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に、o-ベンジルヒドロキシルアミン (0.638 g, 4.0 mmol) と N-メチルモルホリン (0.405 g, 4.0 mmol) を加えさらにジシクロヘキシルカルボジイミド (0.619 g, 3.0 mmol) のジクロロメタン (5 ml) 溶液を、氷冷下、滴下した。室温で 24 時間攪拌した後、析出物を濾去し、ジクロロメタン (20 ml) で洗浄し、濾液とあわせ、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル：ヘキサン (2：1) で溶出し、(2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [[4 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸ベンジルオキシアミド (0.86 g, 75.1%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.84 (d, 3H, J=6.2 Hz, -C-CH₃), 0.91 (d, 3H, J=6.5 Hz, -C-CH₃), 1.23~1.31 (m, 1H, -C-CH₂-C), 1.36~1.58 (m, 2H, -C-CH-C, -C-CH-C₂), 2.43 (s, 3H, -ph-CH₃), 2.72~2.86 (m, 2H, piperazine ring), 3.14~3.27 (m, 2H, piperazine ring), 3.31~3.51 (m, 2H, piperazine ring), 3.40 (d, 1H, J=1.4 Hz, epoxy ring), 3.43 (d, 1H, J=1.7 Hz, epoxy ring), 3.63~3.74 (m, 1H, piperazine ring), 3.84~3.98 (m, 1H, piperazine ring), 4.80~4.90 (m, 1H, -N-CH-CO), 4.87 (s, 3H, -O-CH₂-ph), 7.30~7.40 (m, 8H, aromatic, -NH-), 7.56~7.66 (m, 2H, aromatic), 9.05 (s, 1H, -NH-).

実施例 4 3

実施例 4 2 で得られた (2 s, 3 s) - 3 - [[[[(1 s) - 1 - [[4 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボン酸ベンジルオキシアミド (0.57 g, 1 mmol)

のメタノール (25 ml) 溶液に、触媒量のパラジウムカーボンを加え接触水素還元を行った。反応終了後、パラジウムカーボンを濾去し、濾液を濃縮した後、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルで溶出し、(2s, 3s) - 3 - [[[[(1s) - 1 - [[4 - (4 - メチルフェニルスルホニル) - 1 - ピペラジニル] カルボニル] - 3 - メチル] ブチル] アミノ] カルボニル] オキシランカルボヒドロキサム酸 (0.18 g, 37.3%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 0.84 (d, 3H, J=5.9 Hz, -C-CH₃), 0.90 (d, 3H, J=5.9 Hz, -C-CH₃), 1.24~1.33 (m, 1H, -C-CH₂-C), 1.50~1.64 (m, 2H, -C-CH-C, -C-CH-C₂), 2.42 (s, 3H, -ph-CH₃), 2.90~3.20 (m, 4H, piperazine ring), 3.44~3.80 (m, 3H, piperazine ring), 3.51 (s, 1H, epoxy ring), 3.68 (s, 1H, epoxy ring), 4.56~4.66 (m, 1H, piperazine ring), 4.76~4.90 (m, 1H, -N-CH-CO), 7.33 (d, 2H, J=7.8 Hz, aromatic), 7.62 (dd, 2H, J=7.8, 1.7 Hz, aromatic), 7.84~7.94 (brd, 1H, -NH-) 9.80~10.40 (brd, 1H, -OH).

製剤例 1 錠剤

実施例 30 の化合物	80 mg
デンプン	17 mg
ステアリン酸マグネシウム	3 mg

以上の成分を 1 錠分の材料として、常法により錠剤に成型する。必要に応じて糖衣を付してもよい。

製剤例 2 カプセル剤

実施例 25 の化合物	50 mg
乳糖	100 mg
デンプン	30 mg
ステアリン酸マグネシウム	10 mg

以上の成分を混和し、1 カプセル分の材料として、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 3 注射剤

実施例 28 の化合物	2.5 mg
塩化ナトリウム	900 mg
1 N 水酸化ナトリウム	適量
注射用蒸留水	全量 100 ml

以上の成分を常法により混和して注射剤とする。

製剤例 4 点眼剤

実施例 25 の化合物	50 mg
ホウ酸	700 mg
ホウ砂	適量
塩化ナトリウム	500 mg
エデト酸ナトリウム	0.05 mg
塩化ベンザルコニウム	0.005 mg
滅菌精製水	全量 100 ml

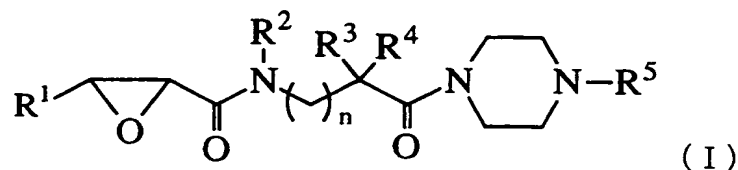
以上の成分を常法により混和して点眼剤とする。

発明の効果

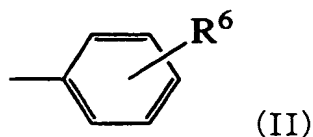
本発明の一般式 (I) で表される化合物は、システインプロテアーゼ阻害活性を有しているため、筋ジストロフィー、筋萎縮症、心筋梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、頭部外傷時の意識障害や運動障害、多発性硬化症、末梢神経のニューロパシー、白内障、炎症、アレルギー、劇症肝炎、骨粗鬆症、高カルシウム血症、乳癌、前立腺癌、前立腺肥大等の治療薬として、あるいは癌の増殖抑制、転移予防薬、血小板の凝集阻害薬として用いることができる。

請求の範囲

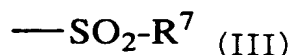
1. 式 (I)



〔式中、 R^1 はエステル化されていてもよいカルボキシル基または置換されていてもよいカルボキサミドを示し、 R^2 は水素あるいは低級アルキル基を示すか、または R^3 あるいは R^4 と連結して環を形成してもよく、 R^3 および R^4 は同一または異なって水素、置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいスルフィド基を示し、また R^3 と R^4 は連結して環を形成してもよく、 R^5 は式 (II)



で表わされる置換フェニル基 (式中、 R^6 はハロゲン原子またはアルコキシ基を示す)、または式 (III)



で表わされる置換スルホニル基 (式中、 R^7 は低級アルキル基で置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアミノ基を示す) を示し、 n は 0 または 1 を示す。) で表わされる化合物またはその塩。

2. R^1 がエステル化されていてもよいカルボキシル基または、ヒドロキシ基あるいはアラルキルオキシ基で置換されていてもよいカルボキサミドである請求項 1 記載の化合物またはその塩。

3. R^2 が水素またはメチル基である請求項1記載の化合物またはその塩。
4. R^2 が R^3 あるいは R^4 と連結して形成される環がピロリジンである請求項1記載の化合物またはその塩。
5. R^3 および R^4 が同一または異なって水素、芳香環またはカルバモイル基で置換されていてもよい低級アルキル基、またはアシルアミノ基で置換されていてもよいスルフィド基である請求項1記載の化合物またはその塩。
6. R^3 と R^4 が連結して形成される環がシクロペンタンである請求項1記載の化合物またはその塩。
7. 式(II)で示される置換フェニル基の R^6 が塩素またはフッ素である請求項1記載の化合物またはその塩。
8. 式(III)で示される置換スルホニル基の R^7 が低級アルキルで置換されていてもよいフェニル基またはジメチルアミノ基である請求項1記載の化合物またはその塩。
9. 請求項1記載の化合物またはその塩を有効成分として含有してなる医薬。
10. 請求項1記載の化合物またはその塩を有効成分として含有してなるシステインプロテアーゼ阻害剤。
11. 請求項1記載の化合物またはその塩を有効成分として含有してなるカルパイン阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01884

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D303/48, A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D303/48, A61K31/495

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 63-275575, A (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), November 14, 1988 (14. 11. 88) (Family: none)	1 - 11
A	JP, 63-275576, A (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), November 14, 1988 (14. 11. 88) (Family: none)	1 - 11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 30, 1996 (30. 09. 96)

Date of mailing of the international search report

October 8, 1996 (08. 10. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C 0 7 D 3 0 3 / 4 8、A 6 1 K 3 1 / 4 9 5		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ C 0 7 D 3 0 3 / 4 8、A 6 1 K 3 1 / 4 9 5		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP、63-275575、A (日本ケミファ株式会社) 14. 11月. 1988 (14. 11. 88) (ファミリーなし)	1-11
A	JP、63-275576、A (日本ケミファ株式会社) 14. 11月. 1988 (14. 11. 88) (ファミリーなし)	1-11
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
30. 09. 96	08.10.96	
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	
日本国特許庁 (ISA/JP)	後 藤 圭 次	
郵便番号 100	印 4C 7329	
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	電話番号 03-3581-1101 内線 3454	